临床研究

不同复温速度对亚低温治疗新生儿缺氧缺血性脑病的影响

陆镇奇，刘丽君，高平明
佛山市妇幼保健院新生儿科，广东 佛山 528000

摘要：目的 探讨不同复温速度对亚低温治疗新生儿缺氧缺血性脑病（HIE）的影响。**方法** 研究对象为36例亚低温治疗的HIE患儿，随机分为Ⅰ组（n=12，复温速度0.2 ℃/h）、Ⅱ组（n=12，复温速度0.3 ℃/h）及Ⅲ组（n=12，复温速度0.4 ℃/h）。治疗过程中动态监测心率、血压、脉氧饱和度，每日测定血糖、血象、肝肾功能、血钾，并于完成治疗后7、14、28 d根据NBNA评分评定短期疗效，生后3个月及6个月行Bayley婴儿发育量表评估中期疗效。**结果** （1）复温达标时Ⅲ组血糖明显高于Ⅰ组及Ⅱ组，差异有统计学意义（P<0.05）；Ⅲ组复温达标时血糖高于复温前，差异有统计学意义（P<0.05）；（2）平均动脉压波动：Ⅲ组平均动脉压波动大于Ⅰ组和Ⅱ组，差异有统计学意义（P<0.05）；（3）NBNA评分：生后7、14、28 d Ⅰ组及Ⅱ组NBNA评分明显高于Ⅲ组，差异有统计学意义（P<0.05）；（4）生后3月及6月Ⅰ组神经发育指数、心理运动发育指数均高于Ⅱ组及Ⅲ组，差异有统计学意义（P<0.05）。**结论** 亚低温治疗时较慢的复温速度可维持更稳定平均动脉压及血糖水平，有利于改善脑灌注及代谢，起到保护神经功能并改善HIE预后，复温速度过快可能会增加血压波动及高血糖等不良反应的发生。

关键词：亚低温；复温速度；新生儿缺氧缺血性脑病（HIE）；新生儿

The preliminary analysis about the effect of different rewarming speed on mild hypothermia therapy for HIE

LU Zhenqi, LIU Lijun, GAO Pingming
Department of Neonate, The Foshan Wenam and Children Hospital, Foshan 528000, China

Abstract: Objective The preliminary analysis about the effect of different rewarming speed on mild hypothermia therapy for HIE. **Method** Research on 36 cases of mild hypothermia therapy of neonate with HIE, which randomly divided into the Group Ⅰ (n=12, rewarming speed 0.2 ℃/h), the Group Ⅱ (n=12, rewarming speed 0.3 ℃/h) and the Group Ⅲ (n=12, rewarming speed 0.4 ℃/h). Heart rate, blood pressure and pulse oxygen saturation are dynamically detected during the therapeutic process. Blood glucose, hemogram, hepatorenal function and serum potassium are daily measured. Short-term efficacy is evaluated in accordance with NABA Score when 7, 14 and 28 days after treatment. Also the medium-term efficacy is accessed according Bayley Scales of Infant Development at 3-month-old and 6-month-old. **Results** 1. The blood glucose of the Group Ⅲ is apparently higher than the others when having a good control (P<0.05) with statistical significance.2. The mean arterial pressure fluctuation: The Group Ⅲ is apparently higher than the others (P<0.05) with statistical significance. 3. NABA Score: The NABA Score of the Group Ⅰ and the Group Ⅱ of a postnatal baby at 7-day-old, 14-day-old and 28-day-old are higher than the Group Ⅲ (P<0.05) with statistical significance.4. The MDI and PDI of the Group Ⅰ are higher than the others when babies are at 3-month-old and 6-month-old (P<0.05) with statistical significance. **Conclusion** The slowly rewarming speed can maintain the mean arterial pressure and blood glucose level steadily on mild hypothermia therapy, which is in favor of improving brain perfusion and metabolism, especially protecting neurological function and HIE prognosis, while faster rewarming speed may result the blood pressure fluctuation and hyperglycemia.

Key words: mild hypothermia; rewarming speed; hypoxic ischemic encephalopathy; Neonate

亚低温作为治疗性温度管理的一种主要方式，能够显著改善新生儿缺氧缺血性脑病（HIE）的预后，临床试验[1-5]及Meta分析[6-7]均证实了亚低温在治疗新生儿缺氧缺血性脑病方面的安全性和有效性，能显著降低足月儿18月龄时病死率和严重伤残发生率（RR=0.76，95% CI: 0.69~0.84），18月龄时患儿神经功能正常者的存活率明显增加（RR=1.63，95%CI: 1.36~1.95），NNT值为7，95%CI为（5，10）[7]。因此，部分发达国家已将亚低温作为新生儿HIE的常规治疗方法，如2010年美国儿科学会就将亚低温治疗作为新生儿窒息复苏后的常规管理方法[8]。亚低温治疗全过程分低温诱导，亚低温维持及复温3大步骤，目前绝大部分临床研究主要集中于亚低温维持这一该步骤，对低温诱导及复温的研究相对较少，然而复温同样对亚低温疗效影响很大。在众多因素中，复温速度可能起至关重要的作用，本研究旨在探讨不同复温速度对亚低温神经保护作用及影响。

收稿日期:2016-04-22

作者简介:陆镇奇，主治医师，E-mail: luzhenqi2010@163.com
通信作者:高平明，主任医师，教授，博士学位，E-mail: fsgaopm666@sohu.com

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2012年1月~2015年1月我院新生儿科住院诊断为中度及重度HIE的36例足月儿为研究对象，均符合中华医学会儿科学分会新生儿学组制定的HIE诊断及分度标准[9]。男20例，女16例。随机分为Ⅰ组（n=12，复温速度0.2 ℃/h）、Ⅱ组（n=12，复温速度0.3 ℃/h）及Ⅲ组（n=12，复温速度0.4 ℃/h）。行亚低温治疗前均要求家属知情并签署同意书，3组患儿性别、胎龄、体质量、HIE严重程度等资料间的差异无统计学意义（P>0.05）。复温前3组患儿各项临床观察指标比较：3组复温前心率HR、平均动脉压、血小板计数（PLT）、血K、血糖等指标比较无统计学差异（P>0.05）。

1.2 治疗方法

3组均维持良好的通气及换气功能，维持全身及脏器血流灌注，维持血糖正常高值，控制惊厥，预防颅内高压，止血、防治感染、维持营养、维持内环境和生命体征稳定对症支持治疗，并于生后6 h内开始全身亚低温治疗。亚低温的诱导和目标温度维持方法相同，亚低温治疗采用美国产BLANKETROL Ⅲ Model 233全身亚低温治疗仪，将患儿裸体放在一个灌注可变温循环液体的低温垫上，初设10 ℃温差模式，每10 min记录1次肛温，1 h内使患儿肛温达到33.5 ℃（控制温度波动于±0.3 ℃）并维持72 h，亚低温维持结束后按既定的复温速度复温至36.5 ℃，复温速度Ⅰ组控制在0.2 ℃/h，Ⅱ组控制在0.3 ℃/h，Ⅲ组控制在0.4 ℃/h。

1.3 观察指标

3组患儿均采用多功能监护仪动态心率（HR）、平均动脉压（MAP）、呼吸和脉氧饱和度等，亚低温治疗仪监测肛温，每天监测血糖、血钾、血气分析、肝肾功能、凝血功能及血象，并于完成治疗生后7、14、28 d及生后3个月及6个月根据NBNA评分及Bayley婴儿发育量表评定疗效。

1.4 统计学处理

应用SAS 9.1统计软件进行统计分析，正态分布的计量资料用均数±标准差表示，采用t检验，各组间数据比较采用方差分析两两比较q检验，计数资料采用χ^2检验，P<0.05表明差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血小板计数、血K及血糖

血糖比较：Ⅲ组复温达标时血糖高于同组复温前，有统计学意义（P<0.05，表1），达标时Ⅲ组血糖明显高于Ⅰ组和Ⅱ组，差异有统计学意义（P<0.05，表1）。

2.2 平均动脉压波动比较

主要比较亚低温治疗过程中最高平均动脉压与最低平均动脉压差值：Ⅲ组平均动脉压波动大于Ⅰ组和Ⅱ组，差异有统计学意义（P<0.05，表1）。

表1 三组各项指标比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	HR（次/分）	MAP（mmHg	PLT（×10^9）	血K（mmol/L）	血糖mmol/L
Ⅰ组复温前	90.5±12.7	58.1±9.6	117.77±42.16	4.34±0.50	6.28±4.38
复温中1 h	92.1±11.5	51.7±9.1	90.69±14.32	3.79±0.64	5.38±2.66
复温达标时	110.8±10.0	56.0±7.2	103.85±21.77	3.98±0.39	3.58±1.85^b
过程最高-低值差	25.8±9.1	1.2±0.2^e	20.77±5.16	1.15±0.12	2.31±0.32
Ⅱ组复温前	90.7±10.9	59.0±9.5	127.31±51.63	4.18±0.56	6.35±3.16
复温中1h	97.4±10.7	45.8±9.0	95.15±18.60	3.98±0.42	5.08±1.89
复温达标时	118.8±16.9	49.6±4.5	92.69±22.83	3.93±0.29	4.89±2.21^c
过程最高-低值差	30.8±7.2	2.9±0.1^f	21.77±3.16	1.65±0.28	3.01±0.52
Ⅲ组复温前	90.6±11.6	58.2±9.0	109.54±17.90	4.15±0.65	6.18±3.43
复温中1 h	99.4±12.4	42.0±5.6	87.31±15.96	3.60±0.40	4.76±1.54
复温达标时	121.6±10.1	45.6±3.7	89.00±23.47	4.08±0.41	6.66±1.92^a
过程最高-低值差	37.8±8.2	5.1±0.5^d	20.71±6.29	1.95±0.24	2.51±0.22

注：与同组复温前比较，^{a}P<0.05; a与b比较，q=23.71, P<0.01; a与c比较，q=9.36, P<0.05; d与e比较，q=19.06, P<0.01; d与f比较，q=12.01, P<0.01.

2.3 三组生后7、14、28 d NBNA评分比较

Ⅰ组及Ⅱ组NBNA评分明显高于Ⅲ组，差异有统计学意义（P<0.05），但Ⅰ组及Ⅱ组间比较，差异无统计学意义（P>0.05，表2）。

此外，生后3个月及6个月Ⅰ组及Ⅱ组神经发育指数MDI、心理运动发育指数PDI均高于Ⅲ组（表3），差异

表2 三组患儿生后7、14、28 d NBNA评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	7 d	14 d	28 d
Ⅰ组	32.1±2.2^{ab}	33.9±0.8^{ab}	35.9±1.3^{ab}
Ⅱ组	31.5±1.0^{a}	33.1±0.9^{a}	35.2±0.7^{a}
Ⅲ组	30.2±1.2	31.5±1.2	33.7±1.2
F	9.8	41.4	11.1
P	<0.05	<0.05	<0.05

注: 与Ⅲ组比较, $^{a}P<0.05$; 与Ⅱ组比较, $^{b}P>0.05$.

表3 三组患儿生后3、6个月Bayley婴儿发育量表评分 ($\bar{x}\pm s$,分)

组别	3月		6月	
	MDI	PDI	MDI	PDI
Ⅰ组	91.8±8.3^{ab}	88.6±6.2^{ab}	96.5±4.9^{ab}	97.1±1.8^{ab}
Ⅱ组	83.1±8.1^{a}	84.3±5.6^{a}	93.1±4.5^{a}	95.1±2.6^{a}
Ⅲ组	80.2±7.3	81.2±6.4	90.4±6.8	91.2±5.7
F	3.36	4.12	3.67	9.89
P	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注: 与Ⅲ组比较, $^{a}P<0.05$; 与Ⅱ组比较, $^{b}P<0.05$.

有统计学意义($P<0.05$)，Ⅰ组同期MDI及PDI高于Ⅱ组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

3 讨论

3.1 亚低温治疗HIE后神经保护的可能机理

亚低温治疗在新生儿HIE中的神经保护作用已得到大量实验及临床研究的证实,现已成为HIE神经保护的常规治疗措施之一,亚低温治疗可显著改善中重度HIE患儿的预后,最佳治疗的时间窗为生后6 h内[1-6]。亚低温治疗的主要环节为原发性神经细胞损伤后开始且有可能持续几小时至几天的继发性损害,因为作用机理复杂,尚未完全弄清[10-11]。亚低温治疗HIE可能通过以下几种病理生理机制达到保护神经功能的目的[12-14],如:降低中枢神经系统在应激期间的代谢率;封闭缺氧或损伤后神经细胞的凋亡通道;调节多巴胺、5-羟色胺等介质对中枢神经系统的兴奋性毒性;减轻微血管的通透性并减少循环中炎性细胞的渗出等。

3.2 亚低温治疗HIE后临床疗效的影响因素

越来越多的临床研究表明亚低温治疗在中重度HIE中能起到较好的神经保护作用,但亦有部分临床研究未能观察到预期的疗效。因为影响临床疗效的相关因素较多,如亚低温治疗的实施过程中可能出现低灌注、高血糖、血小板降低及感染等并发症;此外低温诱导速度、脑损伤程度不同患者的不同目标温度、维持时间及复温速度等均可影响其疗效,其中复温速度对亚低温神经保护作用的影响至关重要。复温过快可能引起氧自由基、炎性介质释放及神经细胞的凋亡[15];加重血管功能障碍,增加颅内压和减少脑灌注[16];引起胰岛素敏感性降低及血钾升高[17]。鉴于复温速度过快可逆转亚低温的神经保护作用、引起神经系统的二次打击,国内作者建议复温速度不高于0.5 ℃/h[18]。在我们的研究中,根据复温速度分为0.2 ℃/h、0.3 ℃/h及0.4 ℃/h三组,所有患儿均采用相同的低温诱导和目标温度维持方法,且复温前一般情况无差异,所得数据具有代表性,结果发现0.4 ℃/h组的复温过程中平均动脉压波动明显大于0.2 ℃/h组及0.3 ℃/h组;0.4 ℃/h组复温达标及复温达标后24 h血糖明显高于复温速度为0.2 ℃/h及0.3 ℃/h组,说明复温速度越快,可能产生血压波动、高血糖等不良反应的几率越大,但本研究中3组复温达标及复温达标后24 h血钾均未较复温前升高,且3组血钾波动差异无统计意义,可能与实验样本偏小、复温后补液增加导致血液稀释等因素有关,有待大样本多中心研究进一步证实。

3.3 NBNA评分用于新生儿HIE预后的预测

国内有作者指出,NBNA评分可预测新生儿HIE的预后[19]。本实验中0.2 ℃/h组及0.3 ℃/h组复温后7、14、28 d NBNA评分均高于0.4 ℃/h组,说明复温速度较慢时可改善脑循环,有效保护神经及改善预后。生后3个月及6个月Ⅰ组神经发育指数、心理运动发育指数均高Ⅱ组及Ⅲ组,由此推测复温速度0.2 ℃/h较0.3 ℃/h及0.4 ℃/h更可改善中重度HIE患儿的早期及中期预后,但生后12月及18月等远期预后资料仍有待进一步观察总结和荟萃分析。

总之,采用亚低温治疗中重度HIE患儿时,要使神经保护效果好,同时得到较好的临床疗效,较慢的复温速度建议作为操作常规应严格遵守,但最佳复温速度仍需通过多中心治疗和系统评价以进一步明确。

参考文献:

[1] Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial[J]. Lancet, 2005, 365(9460): 663-70.

[2] Azzopardi DV, Strohm B, Edwards AD, et al. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy[J]. N Engl J Med, 2009, 361(14): 1349-58.

[3] Simbruner G, Mittal RA, Rohlmann FA, et al. Systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: outcomes of neo.nEURO. network RCT[J]. Pediatrics, 2010, 126(4): E771-8.

[4] Zhou WH, Cheng GQ, Shao XM, et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: a multicenter randomized controlled trial in China[J]. J Pediatr, 2010, 157(3): 367-72, 372.e1-3.

[5] Jacobs SE, Morley CJ, Inder TE, et al. Whole-body hypothermia for term and near-term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy: a randomized controlled trial[J]. Arch Pediatr Adolesc Med, 2011, 165(8): 692-700.

[6] 孙金峤, 陈燕琳, 周文浩. 亚低温治疗新生儿缺氧缺血性脑病临床效果的Meta分析[J]. 中国循证儿科杂志, 2009, 4(4): 340-8.

[7] Tagin MA, Woolcott CG, Vincer MJ, et al. Hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: an updated systematic review and meta-analysis[J]. Arch Pediatr Adolesc Med, 2012, 166 (6): 558-66.

[8] Perlman JM, Wyllie J, Kattwinkel J, et al. Neonatal resuscitation: 2010 international consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations[J]. Pediatrics, 2010, 126(5): 1319-44.

[9] 中华医学会儿科学分会新生儿学组. 新生儿缺氧缺血性脑病诊断标准[J]. 中国当代儿科杂志, 2005, 7(2): 97-8.

[10] Andrews PJ, Sinclair HL, Battison CG, et al. European society of intensive care medicine study of therapeutic hypothermia (32-35 degrees C) for intracranial pressure reduction after traumatic brain injury (the Eurotherm3235Trial) [J]. Trials, 2011, 12(4): 8.

[11] Badjatia N. Hypothermia in neurocritical care[J]. Neurosurg Clin N Am, 2013, 24(3): 457.

[12] Perman SM, Goyal M, Neumar RW, et al. Clinical applications of targeted temperature management[J]. Chest, 2014, 145(2): 386-93.

[13] Miyauchi T, Wei EP, Povlishock JT. Evidence for the therapeutic efficacy of either mild hypothermia or Oxygen radical scavengers after repetitive mild traumatic brain injury[J]. J Neurotrauma, 2014, 31(8): 773-81.

[14] Bouzat P, Francony G, Oddo M, et al. Therapeutic hypothermia for severe traumatic brain injury[J]. Ann Fr Anesth Reanim, 2013, 32 (11): 787-91.

[15] Talaei F, Bouma H, Van Der Graaf AA, et al. Serotonin and dopamine protect from hypothermia/rewarming damage through the CBS/H2S pathway[J]. PLoS One, 2011, 6(7): e22568.

[16] Sunde K. Rewarming after therapeutic hypothermia[J]. Resuscitation, 2012, 83(8): 930-1.

[17] Suehiro E, Povlishock JT. Exacerbation of traumatically induced axonal injury by rapid posthypothermic rewarming and attenuation of axonal change by cyclosporin A[J]. J Neurosurg, 2001, 94(3): 493-8.

[18] 卫生部新生儿疾病重点实验室, 复旦大学附属儿科医院新生儿脑损伤课题组. 亚低温治疗新生儿缺氧缺血性脑病方案(2011)[J]. 中国循证儿科杂志, 2011, 6(5): 337-9.

[19] 鲍秀兰. 新生儿神经行为测定在预报新生儿缺氧缺血性脑病预后中的意义[J]. 中国实用儿科杂志, 1995, 10(2): 84-6.